

DISBIOSI E FRAGILITÀ NELLA DONNA

Roberta Scairati

Specialista in Endocrinologia e Malattie del metabolismo

Dottoranda di ricerca in Terapie avanzate biomediche e chirurgiche

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli

Recentemente revisionato, il termine “microbioma” è utilizzato in ambito clinico-microbiologico per indicare un complesso ecosistema dinamico che include i microrganismi, i loro genomi e il microambiente circostante, e che risiede diffusamente in molti distretti corporei.

Il microbioma umano è costituito da innumerevoli specie di microrganismi che contengono fino a 3 milioni di geni (100 volte il genoma umano), con un peso complessivo pari a 1-2 chilogrammi.

La complessità e la diversificazione nella sua composizione nei vari distretti corporei lo rende un organo altamente dinamico e mutevole, che tiene conto delle differenti fasi di vita dell'uomo e della donna.

La definizione di metodiche nei mezzi di coltura microbica ha poi rivoluzionato l'identificazione delle specie batteriche più rappresentative dei vari distretti corporei. L'utilizzo di tecniche di amplificazione, clonazione e successiva analisi di sequenze di geni batterici che codificano per l'rRNA batterico 16S ha contribuito a definire la composizione delle specie maggiormente rappresentate nei vari distretti corporei, tra cui:

- 1) distretto intestinale: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Lactobacilli*, *Streptococci*, *Enterobacteria*;
- 2) distretto oro-buccale: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*;
- 3) distretto respiratorio: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*;
- 4) distretto cutaneo: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*;
- 5) distretto vaginale: *Corynebacterium spp*, Stafilococchi coagulasi-negativi, *E. Coli*, *Mycoplasma spp* (infanzia ed età prepuberale); *Lactobacilli* (età riproduttiva); *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Prevotella spp* (post-menopausa).

Tra i microorganismi e l'ospite esiste un rapporto di simbiosi, noto meglio come mutualismo, che conferisce protezione dalla colonizzazione da parte di agenti patogeni esterni.

Nel caso del microbioma intestinale, i microrganismi sfruttano l'ambiente intestinale umano perché favorevole alla loro sopravvivenza e, allo stesso tempo, l'uomo ne ricava energia, micro- e macronutrienti dai processi fermentativi attivati dai batteri. Essi inoltre favoriscono il trofismo, la struttura e le funzioni fisiologiche e immunitarie dell'ospitante, assicurando un adeguato pH di membrana. Tutto ciò avviene grazie al controllo che ciascuna specie esercita sullo sviluppo dell'altra garantendo, in ultimo, funzioni essenziali per l'ospite.

I batteri saprofiti sono coinvolti attivamente nel metabolismo di vitamina B12 e

vitamina K, e regolano l'assorbimento di calcio, magnesio e ferro. A livello intestinale, attraverso la fermentazione dei residui non digeribili, permettono il recupero di energia e sostanze che possono essere utilizzate dal nostro organismo. In particolare, dalla fermentazione dei carboidrati non digeribili (polisaccaridi, cellulose, emicellulose, amidi, inulina, pectine, gomme) i saprofiti favoriscono la formazione di acidi grassi a corta catena come il butirrato, che rappresenta una fonte di energia molto importante per l'epitelio intestinale, mentre l'acetato e il propionato vengono assorbiti e utilizzati per metabolizzare il glucosio.

È importante precisare che la composizione del microbioma, a vari livelli, è sia stabilita geneticamente sia influenzata da differenti fattori ambientali, come le modalità di parto e di allattamento, lo sviluppo somatico, le abitudini di vita e l'esercizio fisico, l'utilizzo di alcuni farmaci. Svolgono, inoltre, un ruolo preminente l'età e l'alimentazione.

In tal senso, un insulto stressogeno esterno o interno a questo delicato equilibrio di parti può favorire l'insorgenza di condizioni disbiotiche che alterano la composizione e le fisiologiche funzioni del microbioma, ripercuotendosi in larga scala sul benessere umano.

È infatti ormai noto che le alterazioni nella composizione del microbioma esercitano un ruolo importante nella patogenesi di numerose condizioni morbose, fra cui: malattie infiammatorie intestinali, neoplasie del colon, patologia asmatica, malattie cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa, depressione, alterazioni metaboliche come diabete e obesità, ma anche condizioni che interessano propriamente la sfera femminile come l'atrofia vulvovaginale, il tumore del seno e l'osteoporosi post-menopausale.

Il sesso biologico è un importante determinante nella composizione della flora intestinale. Infatti, il microbioma intestinale differisce sensibilmente fra uomo e donna dopo la pubertà ed è modulato da una serie di fattori che includono gli ormoni sessuali, la dieta e l'impatto dello stato metabolico e infiammatorio. In particolare, in caso di basso apporto di fibre e alto apporto di grassi saturi e zuccheri, nella donna si osserva un aumento dei *Firmicutes* e del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*, che è notoriamente associato in letteratura a condizioni di obesità e sindrome metabolica.

Pertanto, non solo il sesso influisce sulla composizione del microbioma, ma le variazioni microbiche associate al sesso a loro volta modulano l'infiammazione, il metabolismo, i livelli di ormoni sessuali e contribuiscono alla patogenesi di obesità, patologie autoimmuni, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e aterosclerosi.

In quest'ottica, come i cambiamenti nella composizione del microbioma intestinale possano associarsi allo sviluppo dell'obesità è ancora oggetto di studio. Gli studi condotti sinora sugli esseri umani hanno generato risultati contrastanti a causa dell'elevata eterogeneità interindividuale in termini di dieta, età e fattori ormonali e dell'influenza in gran parte inesplorata del genere. È noto infatti come l'epoca menopausale porti con sé alcuni dirimenti cambiamenti metabolici ed ormonali, sotto l'influenza del decadimento del pool di estrogeni e di androgeni, che si ripercuotono su tutto l'organismo e dunque anche sulla composizione del microbioma, fungendo come potenziale *trigger* dismetabolico.

Di recente, è stato condotto un lavoro volto a identificare le differenze del mi-

crobioma intestinale associate all'obesità in funzione del genere e dei cambiamenti nell'indice di massa corporea (BMI). Le differenze nella struttura della popolazione microbica sono state analizzate mediante sequenziamento 16S in 39 uomini e 36 donne in post-menopausa, con un background dietetico simile, appaiati per età e stratificati in base al BMI. Dai risultati è emerso che l'abbondanza del genere *Bacteroides* era inferiore negli uomini rispetto alle donne ($P < 0,001$) quando il BMI era superiore a 33. Infatti, la rappresentazione di questo genere diminuiva negli uomini all'aumentare del BMI ($P < 0,001$), mentre rimaneva invariata nelle donne in post-menopausa in tutte le categorie di BMI. Dunque gli uomini avevano un rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes* più elevato nei gruppi con un BMI minore di 33; mentre il rapporto risultava significativamente più basso se comparato alle donne in post-menopausa nel gruppo con BMI superiore a 33 ($P = 0,018$). Dunque il microbioma intestinale può differire tra uomini e donne con variazioni in base al grado di obesità. Questa divergenza potrebbe avere un ruolo dominante nella definizione delle differenze di genere nella prevalenza delle malattie infiammatorie metaboliche e intestinali.

E' stato ormai chiarito come bassi livelli di estrogeni circolanti, notoriamente associati allo stato menopausale, possano avere implicazioni cliniche per la cognizione cerebrale, il tratto riproduttivo femminile e numerosi aspetti della salute femminile. Nel tempo, proprio il microbioma intestinale è stato definito come uno dei principali regolatori degli estrogeni circolanti. Esso infatti regola i livelli di estrogeni sierici attraverso la secrezione di β -glucuronidasi, un enzima che deconiuga gli estrogeni nelle loro forme attive. Quando questo processo è compromesso dalla disbiosi del microbioma intestinale, caratterizzato da una minore diversità microbica, un aumento dei batteri Gram positivi e una riduzione di Gram negativi, la diminuzione della deconiugazione si traduce in una disfunzione dell'estroboloma e del metabolismo degli estrogeni circolanti. Questo può contribuire allo sviluppo di numerose affezioni dismetaboliche, come l'iperplasia endometriale, l'endometriosi, la PCOS, lo sviluppo di tumori, le malattie cardiovascolari (CVD) e la disfunzione cognitiva, alcune delle quali insorgono con maggiore prevalenza in post-menopausa.

La condizione di ipoestrogenismo determina a sua volta una riduzione dei *Lactobacilli* e quindi di acido lattico, dello spessore epiteliale e della secrezione di muco, che favorisce a loro volta lo sviluppo di disbiosi vaginali e infezioni vulvovaginali.

Il microbioma vaginale è una nicchia costituita da oltre 200 specie microbiche che mutano e si diversificano costantemente nel corso della vita della donna, in relazione a numerosi fattori genetici, endocrini e ambientali. Durante l'infanzia e l'età prepuberale possiamo osservare una predominanza di *Corynebacterium spp*, Stafilococchi coagulasi-negativi, *E. Coli* e *Mycoplasma spp*, e una relativa scarsità dei *Lactobacilli*. Con lo sviluppo puberale, si verifica il primo importante *shift* nella composizione del microbioma vaginale, con un netto incremento della rappresentazione dei *Lactobacilli*. Questo *shift* è riconducibile all'incremento dei livelli di estrogeni e progestinici, che esita in un incremento della proliferazione delle cellule dell'epitelio vaginale e del loro contenuto di glicogeno. Queste modifiche facilitano la colonizzazione dell'epitelio vaginale da parte dei *Lactobacilli*, che metabolizzano il glicogeno in acido lattico. Le aumentate con-

centrazioni intravaginali di acido lattico determinano un abbassamento del pH vaginale (3.5-4.5) e regolano la composizione qualitativa e quantitativa delle specie batteriche residenti, consentendo il mantenimento di un microbioma eubiotico. L'abbassamento del tono estrogenico tipico dell'età post-menopausale, al contrario, determina una netta riduzione della quota di *Lactobacilli*, con un netto incremento di altre specie quali *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* e *Prevotella spp.* In quest'epoca l'epitelio vaginale risulta assottigliato e danneggiato, così come lo strato di muco, e i ridotti livelli di *Lactobacilli* e di glicogeno comportano un aumento del pH vaginale e una riduzione della biodiversità del microbioma. Questa condizione, associata a sintomi di secchezza vaginale e dispareunia, può beneficiare della terapia ormonale sostitutiva o di preparati a base di probiotici, con il fine ultimo di incrementare il pool di *Lactobacilli* vaginali, ridurre il pH vaginale e determinare un miglioramento della sintomatologia clinica.

Il microbioma vaginale, dunque, svolge un ruolo importante anche nel controllo dei processi infettivi. Una condizione di disbiosi vaginale si associa infatti non solo a una aumentata prevalenza di infezioni correlate all'HPV con sottotipi ad alto rischio, ma anche a una tendenza alla persistenza di infezione e quindi di sviluppo delle relative complicanze, come la displasia cervicale.

Le condizioni di obesità, inoltre, possono influenzare non solo una alterazione della composizione qualitativa e quantitativa della microflora vaginale, ma anche dei livelli di infiammazione cronica locale. Infatti, l'obesità risulta associata a una riduzione percentuale dei *Lactobacilli* dominanti, a un aumento della *Gardnerella* dominante, nonché a un aumento della biodiversità della microflora vaginale. Inoltre, nelle donne obese osserviamo un aumentato livello di diverse citochine pro-infiammatorie a livello locale vaginale. Tuttavia, tra queste solo l'IL-1 beta ha dimostrato una chiara correlazione con le variazioni della microflora vaginale. Altra importante componente della sindrome metabolica, che determina un'aumentata suscettibilità alla disbiosi, è il diabete mellito. Il diabete accresce il rischio tramite numerosi meccanismi fisiopatologici, fra cui:

- 1) i disturbi del sistema immunitario innato e acquisito, con ridotta risposta T e B-linfocitaria e ridotta funzione dei neutrofili;
- 2) la riduzione delle capacità antiossidanti dell'organismo;
- 3) le alterazioni nelle citochine infiammatorie;
- 4) l'aumentata virulenza dei patogeni secondaria all'iperglicemia;
- 5) le complicanze croniche, come la neuropatia e l'angiopatia;
- 6) il grande numero di prestazioni diagnostiche anche invasive, che facilitano la contaminazione da patogeni in ambiente nosocomiale.

Uno studio cross-sectional condotto su 400 pazienti fornisce una chiara dimostrazione di come le pazienti diabetiche abbiano un'aumentata suscettibilità alle infezioni del tratto urinario. I tassi di infezione sono infatti più elevati nei soggetti con scadente controllo glicemico e nel sesso femminile, con un allarmante profilo di resistenza alle principali classi di antibiotici comunemente utilizzate per il trattamento di queste infezioni.

Esiste dunque uno stretto legame fra sindrome metabolica nella donna in post-menopausa e aumentata suscettibilità alla disbiosi. Lo sviluppo di disbiosi è da considerarsi multifattoriale e derivante da fattori genetici e ambientali. L'obesità

può influire sulla composizione del microbioma intestinale, con una conseguente alterazione dell'estroboloma, dell'azione degli estrogeni a livello del tratto genitale femminile e del conseguente aumento del fisiologico pH vaginale, che esita in una disbiosi vaginale. La disbiosi vaginale può in ultimo favorire l'insorgenza di infezioni virali, batteriche e fungine.

Nel diabete, l'esposizione cronica a elevati livelli di glicemia determina un'aumentata incidenza di infezioni batteriche e fungine a carico del tratto urinario, nonché un più difficile trattamento dato dall'elevata presenza di fenomeni di antibiotico-resistenza.

Referenze

- Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol.* 2020 Jul;202(5):953-965. doi: 10.1007/s00203-020-01818-x. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32016521; PMCID: PMC7223138.
- Auriemma RS, Scairati R, Del Vecchio G, Liccardi A, Verde N, Pirchio R, Pivonello R, Ercolini D, Colao A. The Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Jul 6;11:686167. doi: 10.3389/fcimb.2021.686167. PMID: 34295836; PMCID: PMC8290858.
- Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017 Sep;103:45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28778332.
- Eloe-Fadros EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med.* 2013;64:145-63. doi: 10.1146/annurev-med-010312-133513. PMID: 23327521; PMCID: PMC3731629.
- Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, Quintana-Navarro GM, Landa BB, Navas-Cortés JA, Tena-Sempere M, Clemente JC, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Camargo A. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One.* 2016 May 26;11(5):e0154090. doi: 10.1371/journal.pone.0154090. PMID: 27228093; PMCID: PMC4881937.
- Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015 Jul 30;3:31. doi: 10.1186/s40168-015-0094-5. PMID: 26229597; PMCID: PMC4520061.
- Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danska JS. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1084-8. doi: 10.1126/science.1233521. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23328391.
- Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Jan;15(1):20-32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28836619.
- Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, Antonopoulos D, Umesaki Y, Chervonsky AV. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity.* 2013 Aug 22;39(2):400-12. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.013. PMID: 23973225; PMCID: PMC3822899.

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>